

**PENGARUH KOMBINASI BASIS POLIETILENGILKOL 1000
DAN POLIETILENGIKOL 6000 TERHADAP SIFAT FISIK
DAN PELEPASAN SALISILAMIDA PADA SEDIAAN
SUPOSITORIA**

SKRIPSI



Oleh :
AGUSTIN NINGRUM
K 100 040 065

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2008

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Salisilamid merupakan salah satu obat pilihan untuk analgetikum. Obat ini mempunyai efek samping terhadap saluran cerna antara lain: dispepsia, iritasi mukosa lambung dan diare (Wilmana, 1995). Efek samping tersebut dapat diatasi dengan membuat salisilamid dalam sediaan supositoria. Supositoria adalah suatu sediaan padat yang pemakaiannya dengan cara memasukkan melalui lubang atau celah pada tubuh, di mana akan melebur, melunak, atau melarut dan memberikan efek lokal dan sistemik (Ansel, 1989).

Basis supositoria yang digunakan memberi pengaruh pada pelepasan zat aktif yang terdapat di dalamnya. Polietilenglikol (PEG) merupakan polimer dari etilen oksida dan air, dibuat berbagai macam berat molekul sehingga dapat dikombinasikan untuk mendapatkan suatu sediaan supositoria yang dikehendaki (Ansel, 1989). Polietilenglikol (PEG) memiliki beberapa keuntungan karena sifatnya yang inert, tidak terhidrolisis, tidak mudah ditumbuhi jamur, dan dapat disesuaikan jenisnya berdasarkan bobot molekulnya sehingga didapatkan suatu basis supositoria yang dikehendaki (Sujono, 2003).

Penggunaan supositoria mempunyai keuntungan dibandingkan dengan penggunaan per oral karena tidak menyebabkan rasa tidak enak (mual), dapat

menghindari iritasi lambung, tidak mengalami first pass effect, serta dapat dipakai oleh pasien yang tidak sadarkan diri, dan sulit menelan (Voigt, 1971).

Dalam percobaan ini digunakan kombinasi PEG 1000 dan PEG 6000. kombinasi ini bertujuan untuk dapat diperoleh sediaan yang sesuai di mana jika hanya PEG 1000 saja, maka sediaan terlalu lembek dan bila PEG 6000 saja sediaan terlalu keras sehingga menimbulkan ketidak nyamanan dalam penggunaan supositoria ini. Maka kombinasi ini diharapkan dapat diperoleh sediaan yang tahan selama penyimpanan dan pendistribusian serta sediaan yang dapat membuat pasien nyaman dalam penggunaan supositoria ini. Sifat basis PEG yang larut air akan saling mendukung dengan sifat salisilamid yang sukar larut dalam air, di mana PEG secara perlahan larut dalam cairan tubuh dan melepaskan salisilamid untuk diabsorpsi oleh jaringan-jaringan tubuh dan segera memberikan efek terapi. Dari uraian diatas maka pada penelitian ini digunakan kombinasi antara PEG 1000 dan PEG 6000 untuk melakukan uji sifat fisik dan pelepasan salisilamid dari sediaan supositoria.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi basis PEG 1000 dan PEG 6000 terhadap sifat fisik (titik leleh, waktu larut dan kekerasan) dan pelepasan salisilamid dari sediaan supositoria ?
2. Pada kombinasi PEG 1000 dan PEG 6000 berapa diperoleh formula terbaik?

C. Tujuan Penelitian

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi basis PEG 1000 dan PEG 6000 terhadap sifat fisik (titik leleh, waktu larut dan kekerasan) dan pelepasan salisilamid dari sediaan supositoria.
2. Mengetahui formula yang terbaik dari kelima formula yang di uji.

D. Tinjauan Pustaka

1. Supositoria
 - a. Definisi Supositoria

Supositoria adalah sediaan padat yang digunakan melalui dubur, umumnya berbentuk torpedo dapat melarut melunak atau meleleh pada suhu tubuh (Anonim,1979). Supositoria umumnya dimasukkan ke dalam rektum, vagina dan jarang digunakan untuk uretra. Supositoria rektal dan uretral biasanya menggunakan pembawa yang meleleh atau melunak pada temperatur tubuh, sedangkan supositoria vaginal, kadang-kadang disebut pessaries, juga dibuat sebagai tablet kompresi yang hancur dalam cairan tubuh (Lachman dan Lieberman, 1994).

Berat supositoria rektal untuk orang dewasa kira-kira 2 gram dan untuk anakanak beratnya kira-kira 1 gram dan ukurannya lebih kecil. Di kalangan umum biasanya supositoria rektum panjangnya ± 32 mm (1,5 inci), berbentuk silinder dan kedua ujungnya tajam. Beberapa supositoria untuk rektum diantaranya ada yang berbentuk seperti

peluru, torpedo, atau jari-jari kecil, tergantung kepada bobot bobot jenis bahan obat dan basis yang digunakan (Ansel, 1989).

Bentuk torpedo mempunyai keuntungan, yaitu bila bagian yang besar masuk melalui otot penutup dubur, maka supositoria akan tertarik masuk dengan sendirinya. Obat-obat dapat diberikan dalam bentuk supositoria, baik untuk efek lokal maupun sistemik. Aksi tersebut tergantung pada sifat obat, konsentrasi, dan laju absorpsi (Lachman dan Lieberman, 1994).

1) Aksi LAM

Pada aksi lokalnya, begitu dimasukkan basis supositoria meleleh, melunak atau melarut menyebarkan bahan obat yang dibawanya ke jaringan-jaringan di daerah tersebut. Supositoria rektal paling wring digunakan untuk menghilangkan konstipasi dan rasa sakit, iritasi, rasa gatal, dan radang sehubungan dengan wasir atau kondisi anorektal lainnya (Ansel, 1989).

2) Aksi Sistemik

Selain itu supositoria rektal juga diberikan untuk efek sistemik. Berbagai macam obat digunakan, misalnya analgesik, antipasmodik, sedatif, obat penenang, dan obat antibakteri (Lachman dan Lieberman, 1994).

Untuk mendapatkan efek sistemik, cara pemakaian rektum mempunyai beberapa kelebihan dari pada pemakaian secara oral yaitu:

- a) Obat yang dirusak atau dibuat tidak aktif oleh pH atau aktifitas enzim dari lambung atau usus tidak perlu dibawa masuk ke dalam lingkungan yang merusak ini,
- b) Obat yang merangsang lambung dapat diberikan tanpa menimbulkan rangsangan,
- c) Obat yang dirusak dalam sirkulasi portal, dapat tidak melewati hati setelah absorpsi pada rektum (obat memasuki sirkulasi portal setelah absorpsi pada penggunaan secara oral),
- d) Cara ini lebih sesuai untuk digunakan pada pasien dewasa dan anak-anak yang tidak dapat atau tidak mau menelan obat,
- e) Merupakan cara yang efektif dalam perawatan pasien yang suka muntah (Ansel, 1989).

b. Basis Supositoria

Basis supositoria harus memenuhi beberapa persyaratan agar dapat digunakan Secara efektif, aman, dan nyaman. Basis supositoria ideal dapat diuraikan sebagai berikut:

- 1) Secara fisiologis netral (tidak menimbulkan rangsangan pada usus hal ini dapat disebabkan oleh masa yang tidak fisiologis atau tengik, terlalu kers, juga oleh kasamya bahan obat yang diracik),
- 2) Secara kimia netral (tidak inkompatible dengan bahan obat),
- 3) Tanga n alotropisme (modifikasi yang tidak stabil),
- 4) Interval yang rendah antara titik lebur dan beku (dengan demikian pembekuan masa berlangsung cepat dalam cetakan,

kontraksibilitasnya baik, mencegah pendinginan mendadak dalam cetakan),

- 5) Interval yang rendah antara titik lebur mengalir dan titik lebur jernih (sangat penting artinya dalam kemantapan bentuk dan juga daya menyimpannya, khususnya pada suhu tinggi),
- 6) Viskositas yang memadai (mampu mengurangi sedimentasi bahan tersuspensi, tingginya ketepatan takaran),
- 7) Supositoria sebaiknya melebur pada beberapa merit pada suhu tubuh atau melard(persyaratan untuk kerja obat),
- 8) Pembebasan dan reabsorpsi obat yang baik,
- 9) Daya tahan dan daya penyimpanan yang baik (tanpa ketengikan, pewarnaan, pengerasan, kemantapan bentuk, daya patch yang baik dan stabilitas, yang baik dari bahan obat),
- 10) Daya serap terhadap cairan lipofil dan hidrofil

Jika basis tersebut berlemak mempunyai persyaratan tambahan:

- 1) Angka asam dibawah 0,2
- 2) Angka penyabunan berkisar dari 200 sampai 245
- 3) Angka iod kurang dari 7
- 4) Interval antara titik leleh dan memadat kecil (Voigt, 1971).

Basis supositoria yang mempunyai semua sifat ini belum dijumpai. Untuk tujuan penting selayaknya basis supositoria dibagi menurut sifat fisiknya: (1) basis bersifat minyak atau berlemak; (2) basis yang larut dalam air atau dapat bercampur dengan air; (3) basis-

basis lainnya, umumnya merupakan kombinasi dari bahan-bahan lipofilik atau hidrofilik (Ansel, 1989).

1) Basis Berminyak atau Berlemak.

a) Lemak Coklat

Lemak coklat merupakan basis supositoria yang paling banyak digunakan karena basis ini mempunyai sifat-sifat yang memenuhi persyaratan basis ideal. Akan tetapi lemak coklat mempunyai beberapa kelemahan, yaitu: dapat menjadi tengik, meleleh pada udara panas, menjadi cair bila dicampur dengan obat-obat tertentu dan pemanasan yang terlalu lama, terisomerisasi dengan titik leleh yang terlalu rendah dan tidak dikehendaki (Lachman dan Lieberman, 1994).

Lemak coklat meleleh antara 30° sampai 36°C, merupakan basis supositoria yang ideal, yang dapat melumer pada suhu tubuh tapi tetap dapat bertahan sebagai bentuk padat pada suhu kamar biasa. Tetapi karena kandungan triglesiridanya, oleum cacao menunjukkan sifat polimorfisme, atau keberadaan zat tersebut dalam berbagai bentuk kristal. Bila lemak coklat tergesa-gesa atau tidak hati-hati dicairkan pada suhu yang melebihi suhu minimumnya, lalu segera didinginkan, maka hasilnya berbentuk kristal metastabil (suatu bentuk kristal) dengan titik lebur yang lebih rendah dari titik

lebur lemak coklat asalnya dan sehingga tidak akan mengeras pada suhu ruangan (Ansel, 1989).

b) Lemak Keras

Lemak keras (*Adeps solidus*, *Adeps neutralis*) merupakan produk pengembangan dari lemak coklat, untuk menutupi kekurangan-kekurangannya. Perhatian khusus ditunjukkan pada hidrogenasi lemak yang akan mengeras karenanya, tidak menunjukkan adanya modifikasi yang tidak stabil dan memiliki resistensi tinggi terhadap oksidasi, seperti yang dihasilkan pada perbaikan lemak alami melalui pengesteran. Lemak keras terdiri dari campuran mono-, di- dan trigliserida asam lemak jenuh $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{COOH}$ sampai $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{COOH}$. Untuk membuatnya digunakan lemak tumbuhan dari butir kelapa sawit, yang mempunyai kandungan asam laurat yang tinggi. Melalui pemutusan lemak dan perusakan asam lemak yang dikandungnya dengan jalan penyulingan menjadi fraksi-fraksi tunggal, setelah penjenuhan (hidrogenasi) sejumlah kecil asam lemak tak jenuh dengan berbagai fraksi asam lemak yang mempunyai jumlah atom C kurang dari 10, dimurnikan dan kemudian diesterkan dengan gliserol berlebih, sehingga terbentuk sejumlah kecil ester parsial yang teremulsi (emulgator non ionik). Setelah

pemurnian dan pembebasan. baunya diperoleh basis supositoria yang sejati (Voigt, 1971).

2) Basis yang Larut Dalam Air atau dapat Bercampur dengan Air

a) Polietilenglikol

Polietilenglikol merupakan polimer dari etilen oksida dan air, mempunyai rumus umum $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, dibuat menjadi bermacam-macam panjang rantainya. Bahan ini terdapat dalam berbagai macam berat molekul dan paling banyak digunakan adalah polietilenglikol 200, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 3340, 4000, dan 6000. Pemberian nomor menunjukkan berat molekul rata-rata dari masing-masing polimernya. Polietilenglikol yang mempunyai berat-berat molekul rata-rata 200, 400 dan 600 berupa cairan bening tidak berwarna dan yang mempunyai berat molekul rata-rata diatas 1000 berupa Jilin putih, padat, dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya berat molekul (Ansel, 1989).

Kelarutan dalam air, higroskopisitas dan tekanan uapnya berkurang dengan meningkatnya berat molekul rata-rata. Kisaran luas dari titik leleh dan kelarutan memungkinkan formulasi supositoria dengan berbagai derajat kestabilan panas dan laju disolusi yang berbeda. Polimer-polimer ini tidak terhidrolisis atau terurai, secara fisiologis inert dan tidak

membantu pertumbuhan jamur (Lachman dan Lieberman, 1994). Dan keuntungan lainnya adalah mudah larut dalam cairan rektum dan tidak ada modifikasi titik lebur yang berarti tidak mudah meleleh pada penyimpanan suhu kamar.

Kelarutan. PEG berdasarkan atas pembentukan jembatan hidrogen antara oksigen eter dengan molekul air (Voigt, 1971).

Supositoria dengan basis PEG tidak melebur ketika terkena suhu tubuh, tetapi perlahan-lahan melarut dalam cairan tubuh (Ansel, 1989).

b) Massa elastis larut air (gliserol-gelatin)

Gelatin adalah makromolekul amfoter (protein) yang disusun dari berbagai asam amino yang tersusun dari suatu amida. Pembuatan gelatin dilakukan melalui hidrolisis kalogen, yang merupakan komponen dari tulang, jaringan ikat dan urat. Pada suhu kamar basis ini bentuknya mantap dan mencair pada suhu tubuh. Keuntungan basis ini adalah waktu melarutnya yang cepat didalam rektum. Kekurangannya adalah bahwa basis gliserol- gelatin khusus dengan konsentrasi gliserol yang rendah sehingga merupakan media makanan yang baik bagi bakteri (Voigt, 1971).

3) Basis-Basis Lainnya (umumnya mempunyai kombinasi dari bahan bahan lipofilik dan hidropobik).

Basis yang termasuk kelompok ini adalah campuran bahan bersifat seperti lemak yang larut dalam air. Beberapa diantaranya berbentuk emulsi, umumnya dari tipe air dalam minyak atau mungkin dapat menyebar dalam cairan berair. Polioksi 40 stearat adalah campuran ester monostearat dan distearat dan polioksi etilendiol dan glikol bebas. Panjang polimer rata-rata sebanding dengan 40 unit oksietilen. Umumnya mempunyai titik leleh antara 39°C dan 45°C (Ansel, 1989).

c. Pelepasan Obat dari Basis

Pelepasan zat aktif dari basis supositoria dapat diteliti secara in vivo dan in vitro. Zat aktif supositoria yang diserap dengan baik pada pemberian peroral belum tentu bahwa obat akan diserap dengan cara yang sama setelah pemberian per rektum (Wagner, 1971).

Beberapa cara penetapan in vivo misalnya:

- 1) Suatu determinasi yang biasanya dilakukan pada kelinci dengan mengamati respon biologik. Misalnya saja karena pemberian obat dengan macam-macam basis supositoria (metode Charnot) atau waktu latent sebelum terlihat adanya efek fisiologik (metode Neuwald),
- 2) Determinasi pada manusia yaitu jumlah obat atau zat aktif dalam plasma setelah pemberian obat dalam supositoria dengan bermacam-macam basis supositoria atau determinasi obat dalam organ-organ tertentu dengan menggunakan obat yang ditandai senyawa radio aktif

Cara penetapan secara *in vitro* antara lain menggunakan metode difusi pada glose. Dalam metode ini menggunakan piring petri yang diberi media untuk pembiakan bakteri tertentu yang standar. Supositoria yang berisi obat antibakteri dengan bermacam-macam basis dipotong-potong dengan metode ini dapat diketahui absorpsi obat tersebut (Murruckmihadi, 1986).

Untuk mendapatkan efek dari suatu obat baik efek lokal maupun efek sistemik terlebih dahulu zat aktif harus terlepas basisnya. Faktor yang mempengaruhi pelepasan obat:

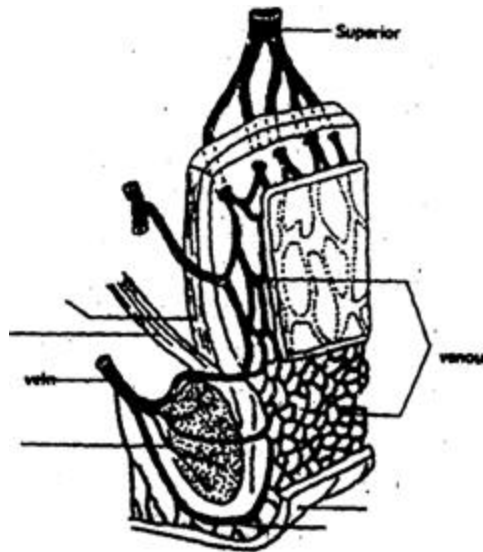
- 1) Suhu peleburan
- 2) Laju pencairan dan peleburan pada supositoria dengan bahan pembawa berlemak
- 3) Laju pelarutan pada supositoria dengan bahan pembawa larut air
- 4) Kemampuan penampakan leburan pembawa (Aiche, 1993).

d. Absorpsi obat lewat rektal

Rektum merupakan bagian akhir dari saluran cerna yang terdiri atas dua bagian yaitu bagian superior yang cembung dan bagian inferior yang cekung. Panjang total rektum pada manusia dewasa rata-rata adalah 15-19 cm. 12-14 cm bagian pelvinal dan 5-6 cm bagian perineal.

Rektum memiliki dua peran mekanik, yaitu sebagai tempat penampungan feses dan mendorongnya saat pengeluaran. Adanya mukosa memungkinkan terjadinya penyerapan yang tidak dapat

diabaikan, hal ini menguntungkan pada pengobatan dengan supositoria, (Aiache, 1993).



Gambar.1 Persediaan Darah di Daerah Rektal (Tukker, 2002)

e. Metode Pembuatan Supositoria

Supositoria dibuat dengan 3 metode: (1) mencetak hasil leburan, (2) kompresi dan (3) digulung dan dibentuk dengan tangan. Metode yang Bering digunakan pada pembuatan supositoria baik dalam skala kecil maupun skala industri adalah dengan pencetakan.

1) Pembuatan dengan cara mencetak

Pada dasarnya langkah-langkah dalam metode pencetakan termasuk: (a) melebur basis, (b) mencampurkan bahan obat yang diinginkan, (c) menuang hasil leburan ke dalam cetakan, (d) membiarkan leburan menjadi dingin dan mengental menjadi

supositoria, dan melepaskan supositoria dengan oleum cacao, gelatin gliserin, polietilenglikol, dan banyak basis supositoria lainnya yang cocok dibuat dengan cara mencetak.

Cetakan yang digunakan umumnya terbuat dari stainless steel, aluminium, tembaga atau plastik. Cetakan yang dipisahkan dalam sekat-sekat umumnya dapat dibuka secara membujur untuk membersihkan sebelum maupun sesudah pembuatan satu batch supositoria, pada waktu leburan dituangkan, cetakan ditutup dan dibuka lagi bila akan mengeluarkan supositoria yang sudah dingin (Ansel, 1989).

Hasil leburan dituang ke dalam cetakan melalui satu sisi cetakan sehingga udara tidak terperangkap didalamnya. Pada penuangan massa supositoria tepat atau berlebih pada cetakan sehingga puncaknya bersatu atau menempel pada cetakan. Selanjutnya jika massa yang menempel pada cetakan telah memadat, kelebihanya tersebut dipotong (Gennaro, 1995).

2) Pembuatan dengan cara kompresi

Supositoria dapat juga dibuat dengan menekan massa yang terdiri dari mesin pembuat supositoria. Proses kompresi khususnya cocok untuk pembuatan supositoria yang mengandung bahan obat yang tidak tahan pemanasan dan untuk supositoria yang mengandung sebagian besar bahan yang tidak dapat larut dalam basis. Berbeda dengan metode pencetakan pada pengolahan

supositoria dengan cara kompresi tidak memungkinkan bahan yang tidak larut mengendap. Tetapi kelemahan proses ini adalah bahwa mesin supositoria khusus dibutuhkan dan ada keterbatasan seperti bentuk supositoria yang hanya dapat dibuat dari cetakan yang ada saja. Dalam pembuatan suppostoria dengan mesin kompresi, adonan supositoria dimasukan kedalam sebuah silinder yang kemudian ditutup dengan menekan salah satu ujungnya secara mekanis atau dengan memutar rods, maka adonan tadi terdorong keluar pada uJung lainnya dan masuk kedalam celah-celah cetakan. Ketika cetakan telah terisi penuh dengan adonan tadi, sebuah lempeng bergerak diujung bagian belakang cetakan dilepas dan pada saat tambahan tekanan diberikan kepada adonan yang ada dalam silinder, supositoria yang telah dibentuk tadi akan dilepas dari cetakannya. Ujung lempeng kembali dan proses tadi diulang-ulang sehingga adonan tadi habis terpakai. Tersedia banyak macwn ukuran dan bentuk cetakan (Ansel, 1989).

3) Pembuatan secara menggulung dan membentuk dengan tangan

Dengan terdapat cetakan supositoria dalam macam-macam ukuran dan bentuk, pengolahan, supositoria dengan tangan oleh ahli farmasi sekarang rasanya hampir tidak pernah dilakukan. Namun demikian melinting dan membentuk supositoria dengan tangan merupakan bagian dari sejarah para ahli farmasi (Ansel, 1989).

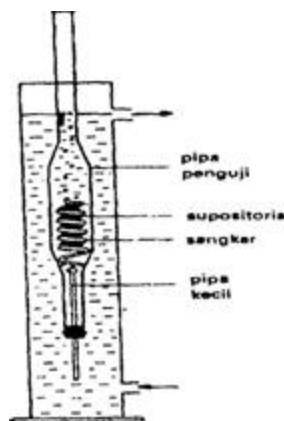
2. Uji Sifat Fisik Supositoria

a. Pengawasan bobot dan volume

Jumlah bahan aktif dalam masing-masing supositoria tergantung pada konsentrasinya dalam massanya tersebut; volume ruang cetakan; bobot jenis basis tersebut; variasi volume antara cetakan-mesin cetak yang baik dapat menjaga ruang volume masing-masing tidak lebih dari 2% variasi yang diinginkan; variasi bobot antara supositoria karena tidak konsistennya proses pembuatan, misalnya tidak sempurnanya penutupan cetakan, pengerokan yang tidak merata.

b. Uji titik leleh

Uji kisaran meleleh makro adalah suatu ukuran waktu yang diperlukan supositoria untuk meleleh sempurna bila dicelupkan dalam penangas air dengan temperatur tetap (37°C). Uji kisaran meleleh mikro adalah kisaran leleh yang diukur dalam pipa kapiler hanya untuk basis lemak.



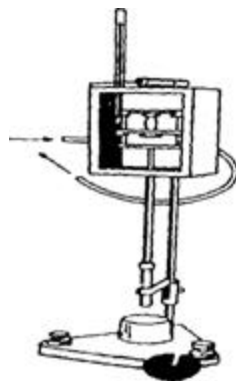
Gambar. 2. Penguji Lebur Supositoria-Erweka jenis SSP (Voigt, 1971).

c. Uji waktu larut

Pada melarutnys supositoria, tetesan-tetesan kecil berkumpul dalam bagian berskala yang sempit dari pipa penguji, sehingga waktu jalannya peristiwa melarut dapat ditentukan waktu lewat larut, artinya orang mencatat waktu, dimana supositoria melarut tanpa sisa dan dengan demikian telah meninggalkan tempatnya (Voigt, 1971).

d. Uji kekerasan

Dirancang sebagai metode untuk mengukur kekerasan atau kerapuhan supositoria. Bobot dimana supositoria rusak adalah titik hancurnya atau gaya yang menentukan karakteristik kekerasan dan kerapuhan supositoria tersebut. supositoria dengan bentuk yang berbeda mempunyai titik hancur yang berbeda pula. Titik hancur yang dikehendaki dari masing-masing bentuk supositoria yang beraneka ragam ini ditetapkan sebagai level yang menahan kekuatan. (gaya) hancur yang disebabkan oleh berbagai tipe penanganan, yaitu produksi, pengemasan, pengiriman, dan pengakutan dalam penggunaan untuk pasien (Lachman dan Lieberman, 1994).



Gambar. 3. Penguji Kekerasan supositoria-Erweka jenis SBT (Voigt, 1971).

3. Absorpsi Rektal

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat dalam rektum pada pemberian obat dalam bentuk sediaan supositoria dapat dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu faktor fisiologis dan faktor fisika kimia obat dan bahan dasarnya (Ansel, 1989).

a. Faktor Fisiologi

Rektum manusia panjangnya $\pm 15 - 20$ cm. Pada waktu isi kolon kosong, rektum hanya berisi 2 – 3 ml cairan mukosa inert. Dalam keadaan istirahat, rektum tidak ada gerakan, tidak ada villi dan mikrovilli pada mukosa rektum. Akan tetapi terdapat vaskularisasi yang berlebihan dari bagian sub mukosa dinding rektum dengan darah dan kelenjar limfe.

Diantara faktor fisiologi yang mempengaruhi absorpsi obat dari rektum adalah kandungan kolon, jalur sirkulasi, dan pH. Berta tidak adanya kemampuan mendapatkan dari cairan rektum.

1) Kandungan Kolon

Apabila diinginkan efek sistemik dari supositoria yang mengandung obat, absorpsi yang lebih besar lebih banyak terjadi pada rektum yang kosong daripada rektum yang digelembungkan oleh feses. Ternyata obat lebih mungkin berhubungan dengan permukaan rektum dan kolon yang mengabsorpsi dimana tidak ada feses. Oleh karena itu bila diinginkan suatu enema untuk pengosongan dapat digunakan dan dimungkinkan pemberiannya

sebelum penggunaan supositoria dengan obat yang diabsorpsi. Keadaan lainnya seperti diare, gangguan koton akibat pertumbuhan tumor dan dehidrasi jaringan, sernua dapat mempengaruhi kadar dan tingkat absorpsi obat dari rektum (Ansel, 1989).

2) Jalur Sirkulasi

Obat yang diabsorpsi melalui rektum, tidak seperti yang diabsorpsi setelah pemberian secara oral, tidak melalui sirkulasi portal sewaktu pedalanan pertamanya dalam sirkulasi yang lazim, dengan cars demikian obat dimungkinkan tidak dihancurkan dalam hati untuk memperoleh efek sistemik. Pembuluh hemoroid bagian bawah yang mengelilingi kolon menerima obat yang diabsorpsi lalu mulai mengedarkan keseluruhan tubuh tanpa melalui hati. Sirkulasi melalui getah bening juga membantu pengedaran obat yang digunakan melalui rektum (Ansel, 1989).

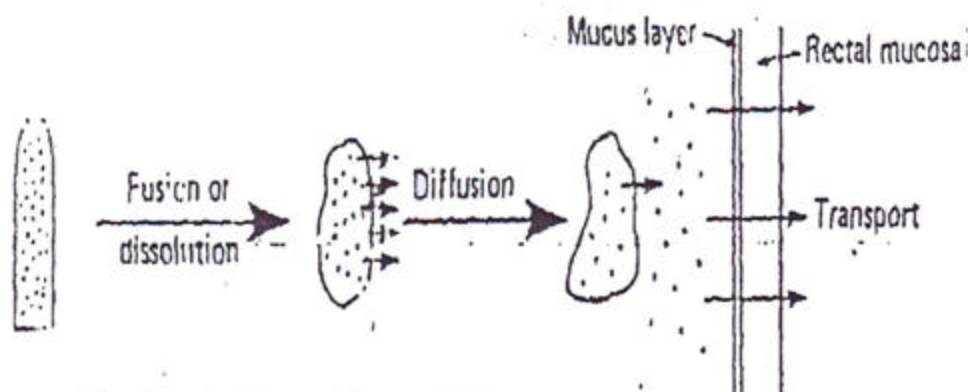
3) pH dan Tidak Adanya Kemampuan Mendapa t dari Cairan Rektum

Cairan rektum memiliki pH 7,2 - 7,4 dan kemampuan memadat rendah, maka pH rektum mudah diubah dengan penambahan dapar yang sesuai dengan pH pembawa yang digunakan pada pembuatan supositoria, sehingga dapat meningkatkan penyerapan sejumlah zat aktif (Florence dan Attwood, 1988).

b. Faktor Fisika Kimia dari Obat dan Bahan Dasarnya

1. Faktor fisika kimia meliputi sifat-sifatnya, seperti kelarutan relatif obat dalam lemak dan air serta ukuran partikel dari obat yang menyebar. Faktor fisika kimia dari basis melengkapi kemampuannya melebur, melunak, atau melarut pada suhu tubuh, kemampuannya melepas bahan obat dan sifat hidrofilik atau hidrofobiknya.
2. Kelarutan lemak-air suatu obat lipofilik yang terdapat dalam suatu basis supositoria berlemak dengan konsentrasi rendah memiliki kecenderungan yang kurang untuk melepaskan diri ke lingkungannya, dibandingkan bila bahan hidrofilik dalam suatu basis berlemak. Basis yang larut dalam air misalnya PEG yang melarut dalam cairan rektum melepaskan untuk diabsorpsi bahan obat yang larut dalam air dan lemak.
3. Ukuran partikel. Untuk obat yang tidak larut dalam basis supositoria, maka ukuran partikel menentukan jumlah obat yang lepas dan melarut untuk diabsorpsi. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin mudah melarut dan diabsorpsi.
4. Sifat basis. Basis harus dapat mencair, melunak atau melarut supaya melepaskan kandungan obatnya untuk diabsorpsi. Apabila terjadi interaksi obat-basis maka absorpsi obat bisa terganggu. Bila basis mengiritasi membran mukosa rektum maka akan mendorong respon kolon untuk buang air besar sehingga mengurangi

kemungkinan pelepasan dan absorpsi obat (Ansel, 1989). Absorpsi obat pada rektum antara lain dipengaruhi jumlah obat dalam bentuk terabsorpsi pada ruang rektum. Basis yang tidak teremulsi, dipengaruhi oleh daerah kontak antara masa melebur dan mukosa rektal. Penambahan surfaktarl dapat meningkatkan kemampuan masa melebur untuk menyebar dan cenderung meningkatkan absorpsi (Florence dan Attwood, 1988).



Gambar. 4. Skema Absorpsi Rektal (Florence dan Attwood, 1988).]

4. Pelepasan Obat

Pelepasan obat didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat dari sediaan padat ke dalam suatu medium tertentu. Sedangkan kecepatan disolusi adalah kecepatan melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat ke dalam medium tertentu dari suatu padatan (Martin dkk,1993).

Pelarutan merupakan proses dimana suatu bahan kimia, atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Dalam sistem biologik pelarutan obat dalam media aqueous merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi absorpsi sistemik. Laju pelarutan obat-obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna. Bering mengendalikan absorpsi sistemik obat (Shargel dan Yu, 1988).

Ada beberapa cara yang dapat digunakan untuk mengungkapkan hasil kecepatan pelarutan suatu zat atau sediaan obat antara lain:

a. Metode Klasik

Metode ini menunjukkan jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu t. Metode ini dapat menghitung konstanta kecepatan pelarutan (k) sebagai berikut :

$$\frac{\ln 100(W_{\infty} - W)}{W_{\infty}} = \frac{A}{kt} \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

W_{∞} = berat zat padat tertinggi yang dapat larut

W = berat zat padat yang terlarut pada waktu tertentu

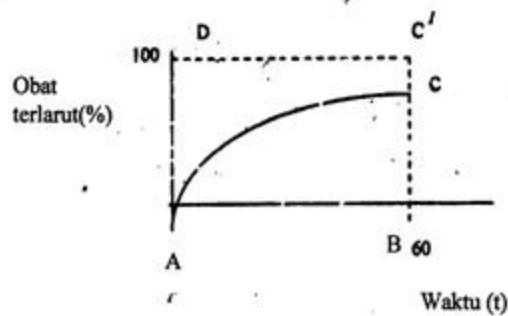
A = tetapan yang mengandung faktor-faktor kelarutan, W_{∞} spesifik, tetapan kecepatan.

K = konstanta kecepatan pelarutan

t = waktu

b. Metode Khan

Dissolution Efficiency (DE) merupakan perbandingan Was daerah dibawah kurva kecepatan pelarutan dan'daerah pads waktu yang sama, menggambarkan 100%, obat terlarut dalam medium (metode-Khan). Kecepatan pelepasan obat merupakan riflai yang menunjukan jumlah obat yang terlepas tiap satuan waktu. Mai ini dapat dijadikan sebagai salah satu parameter untuk menyatakan keberhasilan pelepasan obat secara, in vitro. Metode ini dikenal sebagai konsep Dissolution Efficiency(DE).



Misalnya, dari grafik diatas maka perhitungan pelepasan zat aktif pada waktu 60 menit adalah $DE\ 60 = (\text{luas bidang ABC}) / (\text{luas bidang ABCD}) \times 100\%$. Karena bidang ABC bukanlah suatu segitiga, maka perhitungan luas bidang ABC dengan metode trapezoid.

Secara matematis dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$DE\% = \frac{\int_0^t Y dt}{Y_{100} t} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan:

$\int_0^t Y dt$ = luas ABCD, luas daerah dibawah kurva disolusi zat aktif

dalam waktu t

$Y_{100}t$ = luas segiempat ABCD yang merupakan hasil perkalian
antara % zat aktif yang terlarut dalam waktu t

c. Kecepatan Pelarutan

Noyes dan Whitney merumuskan kecepatan pelarutan sebagai jumlah zat yang terlarut (Shargel dan Yu, 1988).

$$dC/dt = k.S (C_s - C) \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan:

dC/dt : jumlah zat aktif yang terlarut tiap satuan waktu

k : konstanta kecepatan pelarutan

S : luas permukaan pelarutan

C_s : kadar zat pada keadaan jenuh

C : kadar zat dalam medium pada saat t (waktu)

Penetapan pelepasan zat aktif secara in vitro menggunakan cara disolusi dengan medium disolusi tertentu harus disesuaikan dengan pH cairan -a. dimana zat aktif tersebut diberikan. disolusi obat secara invitro ditentukan oleh beberapa faktor (Shargel dan Yu, 1988) :

Secara *in vitro* kecepatan pelarutan obat ditentukan oleh beberapa faktor, antara lain:

1) Sifat Fisika Kimia Obat

Sifat fisika dan kimia partikel-partikel obat mempunyai pengaruh yang besar pada kinetika pelarutan. Luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel. Karena, pelarutan terjadi pada permukaan solut, maka makin besar luas permukaan makin cepat laju pelarutan. Bentuk geometrik partikel akan mempengaruhi luas permukaan karena selama pelarutan permukaan berubah secara konstan.

2) Faktor formulasi

Berbagai bahan tambahan dalam produk obat dapat mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan media tempat obat melarut atau bereaksi dengan obat itu sendiri. Bahan tambahan dalam suatu formulasi dapat berinteraksi secara langsung dengan obat membentuk suatu kompleks yang larut atau tidak larut dalam air (Shargel dan Yu, 1988).

3) Uji Pelarutan *in vitro*

Uji pelarutan *in vitro* mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media aqueous dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat.

Faktor-faktor yang mempengaruhi terhadap uji pelarutan yaitu:

1) Pengadukan

Pengadukan digunakan untuk membantu homogenitas cairan dalam media disolusi. Dalam uji pelarutan obat, kecepatan pengadukan mengakibatkan pelarutan obat semakin cepat (Shargel dan Yu, 1988).

2) Suhu

Semakin tinggi suhu maka akan semakin banyak zat aktif yang dilepaskan dari bentuk sediaan. Adanya kenaikan suhu dapat menaikkan gradien konsentrasi dan dapat juga menaikkan energi kinetik molekul. Berta tetapan difusi sehingga akan menyebabkan kenaikan kecepatan disolusi. Oleh karena itu media pelarut harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindari. Umumnya suhu yang digunakan adalah 37°C sesuai dengan suhu tubuh manusia.

3) Media Pelarut

Sifat media pelarut akan mempengaruhi uji pelarutan. Kelarutan maupun jumlah obat dalam bentuk sediaan harus dipertimbangkan. Media pelarutan hendaknya tidak jenuh dengan obat sehingga biasanya digunakan volume media yang lebih besar dari pada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna.

4) Alat Disolusi yang Digunakan

Macam dan tipe alai yang digunakan, ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan. Wadah mempunyai rentang ukuran mililiter hingga liter. Bentuk wadah dapat mempunyai alas bulat atau datar. Sehingga untuk mengamati kemaknaan pelarutan dari obat-obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin perlu menggunakan suatu wadah yang berkapasitas sangat besar (Shargel dan Yu, 1988).

5. Pemberian Bahan

a. Salisilamida

NH₂

OH

Gambar. 6 struktur salisilamida (Anonim, 1979).

Pemerian : serbuk hablur putih, hampir tidak berbau

Kelarutan : sakar larut dalam air, larut dalam etanol (95%) dan dalam propilen glikol, agak sukar larut dalam klorofom p dan dalam eter mudah larut dalam larutan alkali (Anonim, 1979).

Penyimpanan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya. Khasiat dan penggunaan salisilamid adalah sebagai analgetikum dengan dosis maksimal. sekali 1 g dan sehari 8 g.

Salisilamid merupakan derivatif amida dari asam salisilat tapi tidak berubah bentuk menjadi salisilat di dalam tubuh.

b. Polietilenglikol 1000

Polietilenglikol 1000 adalah polietilenglikol H (O-CH₂-CH₂), OH, harga n diantara 20 dan 25. Pemberian massa seperti salep putih atau hampir putih. Kelarutan mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam kloroform P. praktis tidak larut dalam eter P. Bobot molekul rata-rata tidak kurang dari 950 dan tidak lebih dari 1050. Khasiat dari PEG 1000 ini sebagai zat tambahan.

c. POLIETILENGLIKOL 6000

Polietilenglikol 6000 adalah polietilenglikol H(O-CH₂-CH₂)_nOH, harga n diantara 158 dan 204. Pemerian: serbuk licin putih atau potongan putih kuning gading; praktis tidak berbau dan berasa. Kelarutan mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P. Bobot molekul rata-rata tidak kurang dari 7000 dan tidak lebih dari 9000. Khasiatnya sebagai zat tambahan (Anonim, 1979).

E. Landasan Teori

Supositoria merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang hingga saat ini penggunaannya masih sedikit dibandingkan dengan bentuk sediaan yang lain. Supositoria adalah suatu bentuk sediaan padat yang pemakaiannya dengan cara memasukkan melalui lubang atau celah pada tubuh, dimana is akan melebur, melunak, atau melarut dan memberikan efek lokal atau

sistemik. Penggunaan Supositoria terutama pada pasien dalam kondisi yang tidak memungkinkan dengan pengobatan melalui oral.

Supositoria dengan menggunakan basis polietilenglikol memiliki beberapa keuntungan karena sifatnya yang inert, tidak terhidrolisis, tidak mudah ditumbuhi jamur, dan dapat bercampur dengan berbagai jenis obat, stabil dalam iklim panas, tetapi stabilitas akan turun dengan adanya air, tidak mudah bocor dari lubang badan. Polietilenglikol 1000 merupakan salah satu jenis bahan pembawa yang sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam suatu formulasi untuk meningkatkan kecepatan pelarutan obat yang sukar larut. Apabila ditambahkan dalam formulasi dapat meningkatkan kecepatan pelarutan obat yang sukar larut, karena polietilenglikol mengandung oksigen nukleofilik yang dapat membentuk kompleks dengan berbagai obat (Martin dkk. 1994). polietilenglikol 1000 dan polietilenglikol 6000 merupakan basis yang larut air, sedangkan salisilamid praktis tidak larut dalam air. Basis PEG tersebut secara perlahan melarut dalam cairan tubuh dan akan segera melepaskan zat aktifnya. salisilamid yang terlepas akan segera diabsorpsi oleh jaringan-jaringan disekitar tubuh, dengan demikian sediaan supositoria dengan formulasi tersebut dapat segera memberikan efek terapi karena antara dan zat aktif saling mendukung.

F. HIPOTESIS

Perbedaan persentase komposisi PEG '1000 dan PEG 6000 sebagai basis supositoria yang larut air dapat berpengaruh terhadap sifat fisik (titik leleh, waktu meleleh dan kekerasan) supositoria dan pelepasan salisilamid di dalam medium Fospat pH 7,4.